

Gyermekkori gyógyszermérgezések

Dr. Rácz Katalin

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Intenzív Osztály

Gyógyszerek: Betegségek megelőzésére, diagnosztizálására, gyógyítására szolgáló anyagok, farmakonok. Az élő szervezet és a gyógyszerek kölcsönhatásának két fő aspektusa van: **farmakokinetika és farmakodinámia.**

Farmakokinetika: Azt vizsgálja, hogyan hat a szervezet a bejutó gyógyszerekre, azaz a gyógyszerek szervezeten belüli sorsát elemzi. A gyógyszermolekula mozgásának törvényszerűségét írja le; amit a szervezet tesz a gyógyszerrel.

Farmakodinámia: Azokkal az eseményekkel foglalkozik, amelyeket a gyógyszer indít meg szervezetben, a gyógyszerek hatásait és hatásmechanizmusát elemzi; amit a gyógyszer tesz a szervezettel.

Pharmacon: Görög eredetű szó, egyaránt jelent gyógyszert, mérget és kábítószer.

Toxikológia: Méregtan, a gyógyszerterrak az az ága, amely az anyagoknak a szervezetre gyakorolt káros, nem kívánatos hatásával foglalkozik. A mérgezés szerves vagy szervetlen anyagok kívülről bejutása után vagy a szervezetben termelődés után a detoxikáló mechanizmus hibája miatt múltó vagy tartós egészségkárosodást hoz létre.

A méreg a szervezet számára idegen anyag, amely kis mennyiségben is mérgező. Paracelsus meghatározása alapján „minden anyag mérge, csak az adag az, amely nem teszi mérgezővé”. Az anyagok mérgező képessége függ a mérgező anyag fizikai és kémiai tulajdonságaitól, a mennyiségétől, az életkortól, a szervezet általános állapotától, a felszívódás, a megoszlás, a metabolizálódás és az eliminálódás folyamatától.

Különbéle mérgezéseket különböztethetünk meg. Látens mérgezés: a tünetek nem jellemzőek, több év múlva hívják fel a figyelmet a mérgezésre (teratogén, embriotoxikus, carcinogén hatás). Manifeszt mérgezés: a toxinra jellemző mérgezés tünetei nyilvánvalóak. Akut mérgezés: rövid időn belül (percek, másodpercek) olyan egészségkárosodás jön létre, amely halálhoz is vezethet. A tünetek és a későbbi kimenetel nem mindig korrelálnak. Krónikus mérgezés: hosszú időn át tart a mérgezés, az elváltozások nem keltik fel a gyanút, de folyamatosan károsítanak. A toxin bekerülése és eliminációja között egyensúly van. Lehet reverzibilis, irreverzibilis, de halált is okozhat. Mérgezések fajtái: gázmérgezések, gyógyszermérgezések, marószerek mérgezések, ételmérgezések, mezőgazdasági mérgezések stb.

Gyógyszermérgezések: A gyógyszerek által a szervezetre gyakorolt káros, nem kívánt hatás. A gyermekkori gyógyszermérgezések nagy része véletlen baleset, gondatlanság, gyógyszer-túladagolás, gyógyszertervesztés, szándékos gyógyszeres, suicid szándék következménye. A mérgezések 45-50 %-át teszik ki. Az 1 év alatti kisedek kíváncsiságból, az 1-5 év közöttiek a szülőtől látott ténykedések után, a kisiskolások virtuskodásból, a serdülők főleg öngyilkossági szándékból vesznek be gyógyszereket.

Napjainkban igen elterjedt különféle nyugtatók, hangulatjavítók fogyasztása, recept nélkül kapható gyógyszerek beszerzése. Az otthon lévő maradékok, színes bevonatú, jó ízzel, jó formával ellátott gyógyszerkészítmények elfogyasztása is az okok közé sorolható.

Gyógyszerek felszívódása: A szájüreg igen bő vérellátással, vékony epitheliummal, neutrális pH-val rendelkezik, ezáltal a gyermekek által megrágott gyógyszerek, az enterohepatikus körforgás kiiktatásával közvetlenül a véráramba kerülnek. (Felnőtt gyógyászatban a sublingualisan alkalmazott gyógyszerek terápiájának ez az elve.)

A gyomor nagy felszíne, bő vérellátása, a pH és a sósav koncentráció életkorral együtt történő változása nagyon sok gyógyszer felszívódását lehetővé teszi. A gyomor ürülési sebessége függ a táplálkozás időtartamától, a táplálék mennyiségétől, minőségétől. Gyermekekben a szabálytalan peristaltica, az éhezés és az emésztés rövidebb időszakai szintén szerepet játszanak.

A belek felszívó felületét a bélbolyhok megnövelik, az alkalotikus pH a felszívódásnak kedvez, amely nagyrészt a jejunumban meg is történik. A vastagbél hyperperistaltica esetén vesz részt a felszívódásban. A végbélnek a gyermekkorban rektálisan adható készítmények miatt a felszívódásban játszott szerepe fontos. Nagyobb adagú gyógyszer beadása ebben az esetben is végzetes lehet, hiszen az innen felszívódó gyógyszerek jelentős része elkerüli a májat, azonnal a szisztémás keringésbe jut. A belek motilitása gyermekkorban változó. Az intestinosolvens bevonatok a gyógyszerek vékonybélben való felbomlását segítik elő, ezért a gyomormosást az ilyen mérgezés észrevétele után jónéhány órával is érdemes elvégezni. A táplálék összetétele, konzisztenciája, folyékony volta, amely gyermekkorra jellemző, szintén a jobb felszívódást elősegítő tényező.

A bakteriális kolonizáció, a béltraktus baktérium flórája körülbelül 4 éves korra éri el a felnőttkori szintet. Azokat a gyógyszereket, amelyeket a pancreas enzimeknek kell hasítania ahhoz, hogy fel tudjanak szívódni, az első év végére tudják csak a gyermekek hasznosítani, ezeknek az enzimeknek az aktivitása születéskor alacsony, koraszülöttekben még alacsonyabb, mint érett újszülöttekben.

A tüdő nagy alveolaris felülete, vékony membránja, jó vérellátása (az egyetlen szerv, amelyen a perctérfogat 100 %-a átmegy) kiváló felszívódási felületként szolgál. Ezért a belégzéses mérgezések sokkal súlyosabbak lehetnek.

A bőr, nagy felülete, jó vérellátása, nyirokellátása, vékonysága teszi alkalmassá a felszívódásra, a gyermekek, a csecsemők, az újszülöttek esetében rögtön a vérkeringésbe jutó mérgezést biztosít. (A bőr szarurétege, hidratáltsága, a különféle krémek, kenőcsök alkalmazásánál lényeges.)

A gyógyszerek szervezetben történő megoszlása függ a vizeterek zsírtartalmától, összetételétől, a fehérjék gyógyszerkötő tulajdonságaitól, a különböző szerek fehérjekötő helyekért történő vetélkedésétől. A gyógyszerek megkötésében az albumin, a savanyú alfa-1-glycoprotein és a lipoproteinek játsszák a legfontosabb szerepet. Abszolút koncentrációjuk az életkortól, a tápláltságtól, és különböző betegségektől függ. A normális szintet 10-12 hónapos korra érik el. Nemcsak a gyógyszerek kötődnek a plazmafehérjéhez, ilyen tulajdonságú a bilirubin is, amely befolyásolja a gyógyszerek szabad és kötött formájának arányát.

Megszületéskor eltérő érzékenységgű gyógyszer-receptorokkal találkozhatunk: a morfinból a felnőtt adag 70 %-a is elegendő fájdalomcsillapításként, fenobarbitálból a felnőtt adag arányos részének

2-3-szorosa szükséges a szedatív hatás eléréséhez.

A máj éretlen enzimaktivitása körülbelül hat hónapos korra éri el a felnőtt korban megfigyelhető szintet, betegségei kórosan hatnak a mérgek lebontására.

A vese kiválasztó funkciója testfelületre számítva csak 20 %-a a felnőttkori értéknek. Vesekárosodás esetén az egyébként is toxikus anyagok (pl. aminoglycosidok) felezési ideje akár 10-szer nagyobb lehet, mint a felnőttkorban, ezért ezek toxikus hatásait az elhúzódó kiürülés miatt fokozhatják.

A gyógyszerek felszívódása a továbbiakban függ a szervezet általános állapotától (súlyos általános állapot), a táplálkozástól (fehérjék, vitaminok, nyomelemek). Az sem mindegy, hogy milyen formában kerül a gyógyszer a szervezetbe: tabletta, kapszula, draszté stb. Az oldatok, szuszpenziók hamarabb tudnak felszívódni.

Bizonyos biológiai barrierék (mint a placenta, vér-agy-gát) a gyógyszerek számára valamilyen szintű akadályt jelentenek, azonban a legtöbb átdiffundál az endothelen. A magzatban vagy az újszülöttnél a vér-agy-gát még nem teljesen funkcionál, ezért olyan gyógyszerek is bejuthatnak az agyba, amelyek felnőttkorban már nem penetrálnak. Az anyának adott nagyobb gyógyszerdózis a magzatban is nagyobb gyógyszer-koncentrációt hoz létre, ugyanakkor a magzati máj még nem rendelkezik jelentős metabolizáló képességgel. A gyógyszerek jelentős része az anyatejbe is átmegy.

A gyógyszermérgezések anamnézise: A megtörtént mérgezésekről gyakran a titoktartás, a hamis adatok, a félelem miatt csak késve szerzünk pontos információkat, azonban az időfaktornak nagyon fontos szerepe van. Gyakran a család tagjai, nagyszülők, rokonok, szomszédok, gyerekek barátai nem vallják be a történeteket. Előfordul, hogy a mérgezés iskolában, óvodában, játszótéren, idegen helyen következik be, ahol senki sem látja az eseményeket. Abban az esetben, ha ismert a mérgezés ténye (szülő őszintesége, bemutatott gyógyszer) lényegesen könnyebb dolgunk van a beteg akut és krónikus ellátásában. Ismeretlen mérgezésre gyanús, ha a gyermek váratlanul, eddig nem mutatott tüneteket produkál, okkal nem magyarázható hányás, hasmenés jelentkezik, hirtelen idegrendszeri görcs támad, a gyermek vagy kifejezetten izgatott, vagy éppen aluszékony, vagy eszméletlen állapotban találják. Ezekben az esetekben lényeges az első észlelő szerepe (mentőorvos, családorvos), a környezet, az állapot felmérése. Fontos, hogy a gyógyszermaradványok, a bevett gyógyszerek dobozai, esetleg orvosi leírások, zárójelentések, receptek a gyermekkel együtt az ellátó helyre kerüljenek. Ezekből tudhatjuk meg, hogy valójában milyen mérgezés is történt, de egyéb (ott be nem mutatott) gyógyszer lehetőségével is számolnunk kell. Az akut ellátás alatti/mellett feltétlen fontos a pontos, minden részletre kiterjedő anamnézis felvétele.

Tünetek: A különféle gyógyszermérgezések a hatóanyagtól függően különböző tüneteket mutathatnak. Az irodalmi adatok alapján ezek csoportosítása nagyon sokféle lehet.

Toxidromák: ezek olyan tünetcsoportok, amelyeket a leggyakoribb, legkritikusabb mérgezések jellegzetességei alapján állítottak össze.

Gyógyszer-gyakoriság: a leggyakrabban használt gyógyszer-csoportokon alapul.

Szervrendszerek eltérései szerint a kiváltott tünetek alapján történő csoportosítás.

Laboratóriumi eltérések, gyógyszer-hatástani csoportok, gyógyszer-mellékhatások is képezhetik összefoglalások alapját. Az egyik, az intenzív terápiában jól használható, a mérgezések súlyos primer fiziológiai mutatóit magába foglaló, a mérgezések súlyossági

fokát meghatározó pontrendszer a Poisoning Severity Score – PSS. Ebben az összefoglalásban tünetcsoportonként és szervrendszerenként találhatók a mérgezetek tünetei.

Az I-II. táblázat, amely a legjellegzetesebb toxidromákat mutatja be, röviden.

Toxidromák I.

Anticholinerg: atropin, tricycl. antid., antihistamin

agitatio, hallucinatio, coma, extrap. mozgászavarok, mydriasis, vörös, meleg, száraz bőr, tachycardia, arrhythmia, RR változások, vizeletretentio, gyér bélhangok.

Cholinerg: szervesfoszfor savészter, gomba

Sympathomimeticus: aphtamin, ephedrin, coffein, cocain, aminophyllin

émelygés, hányás, hasi fájdalom, tachycardia, arrhythmia, psychosis, hallucinatio, delirium.

Opiat:

lsz ↓, P ↓, RR ↓, hő ↓, pupillaszűkülés, tüdőoedema,

Toxidromák II.

Sedatív-hypnoticus: altatók, nyugtatók

– Lsz -, RR -, P -, hő -, coma

Tricycl. antidepressans

– kamrai arrhythmia, coma, görcsök

Szalicilát

– hányás, tachypnoe, láz, lethargia, coma

Phenothiazin

– fej-nyak csavarodás, trismus, ataxia

Acidosisos:

etilalkohol, metilalkohol

Laboratóriumi vizsgálatok: Az észlelt tünetek, valamint az anamnézis és az akut életveszély elhárítása után, ill. mellett a következő vizsgálatok elvégzése javasolt. Hányadék, gyomormosó folyadék toxikológiai vizsgálata, a vizelet, a szérum gyógyszer-szint meghatározása. Mindemellett vérkép, elektrolit, vércukor, máj-, vesefunkció, összfehérje, albumin, szérum-vizelet ozmolaritás, sav-bázis, Hgb spektrum elvégzése feltétlenül ajánlott (főleg azokban az esetekben, ha nem teljesen egyértelmű a mérgezés diagnózisa, vagy ennek alátámasztására, vagy kizárására). Natív hasi röntgen felvétel elvégzése javasolt vas, arzén, phenothiazin származékok és chloralhydrat mérgezés esetén, ezek sugárfogósága miatt. EKG, EEG, CT egyéb laboratóriumi és eszközös vizsgálatok, ha szükségesek.

Diagnózis: Az anamnézis, az észlelt fizikális, neurológiai és egyéb tünetek, valamint vizsgálatok elvégzése után – ha még nem tisztázott, vagy nem szokványos a mérgezés – toxikológiai tájékoztatók megkeresése. Országos Kémiai Biztonsági Intézet Toxikológiai Tájékoztató: 476-6464, Központi Toxikológiai Osztályok: Heim Pál Gyermekkorház: 333-5079; Központi Honvéd kórház: 340-0699.

Terápia: Akut ellátásban az első a vitális funkciók rendezése, reszusztitáció, szükség szerint intubálás, lélegeztetés elkezdése, a helyszínen vagy az intézetbe érkezés után. Karidális támogatás, antiarrhythmias kezelés, vese-, májelégtelenség kezelése, coma, görcsök rendezése – az észlelt tünetek alapján, és természetesen már az intenzív osztályon. Az ide felvételre került betegeknél szoros obszerváció, kiegészítő és folyamatos ellenőrző vizsgálatok, további életmentő beavatkozások elvégzése indokolt. Az elsődleges ellátáshoz tartozik a decontaminatio, az antidotum kezelés, az elimináció fokozása, de nagy hangsúlyt kell fektetnünk a prevencióra is.

Decontaminatio

- Hánytatás:** mechanikus ingerléssel, meleg, sós víz vagy ipecacuana szirup (10 ml) itatásával. Kontraindikált: maróanyag, benzin mérgezésben, comában lévő, görcsölő, szedált vagy eszméletlen beteg esetében aspiráció veszélye miatt, konvulzív hatású szerekkel történt intoxikációban.
- Gyomormosás:** intubáció után, ha a beteg eszméletlen; ellenjavallt: maróanyag mérgezésben; kivitelezése: nagy átmérőjű szondával, langyos víz vagy izotóniás sóoldattal, 15 ml/kg, (max. 1-2 l); pylorus sok folyadék esetén megnyílhat; tiszta mosófolyadék nyereségig kell folytatni; toxikológiai vizsgálatra mintaküldés; ismétlés szükséges lehet, bizonyos mérgezésekben 24 óra után is el kell végezni.
- Carbo medicinalis:** 1000 m²/g felfogó felület, amelyből 1-2 gr/kg az adag, (max: 50-100 g) vízben szuszpendálva gyomormosás végén beadva, 24 óra után is érdemes.
- Gastrointestinalis dialysis:** enterohepaticus körforgásba kevesebb mérgező anyag jut; 2-4 óra alatt, 1 gr/kg, (max: 50-100 gr) aktív szén per os adása; phenobarbital, digoxin, aminophyllin, szalicilsav, tricyclikus antidepresszáns mérgezésben.
- Hashajtás:** szorbit (0,5-1 g/kg), natrium-, magnézium-szulfát (250ml/kg), paraffinolaj adása; kontraindikált: ileus, hashajtó mérgezés, 1 éves kor alatt, elektrolitzavar, vese-, szívelégtelenség.
- Endoscopy-gastrostomás eltávolítás:** carbamazepin, vas-szulfát, heroin, cocain nagy adagú mérgezéseiben.
- Bélmosás:** polyethylenglycollal, nasoduodenális szondán át, 0,5 l/óra, 4-6 órán át; lithium, vas, theophyllin, kalcium-csatorna-blokkoló mérgezésekben.
- Ioncserélő gyanták:** Resonium A adása, per os vagy rectalisan, litium, kálium mérgezésben.
- Duodenumnedv leszívása:** gomba mérgezésben.

Bizonyos esetekben lehetőség van farmakológiai antagonisták vagy kelátképző ágensok terápiás használatára is, amelyeket **antidotumoknak** nevezünk. Ezek hatásmechanizmusa többféle lehet: interferálhatnak a mérgező anyag metabolizmusával (etilalkohol - metilalkohol); blokkolhatják a receptor-felszínt (atropin - szerves foszforsav észter); kompetitív antagonisták lehetnek (morfin - naloxon); kelát képzők lehetnek (ólom - EDTA); detoxikálást fokozhatjuk (paracetamol - N-acetilcisztein); helyreállítják a mérge által okozott funkciózavart (metilénkék - methemoglobin).

Elimináció fokozására felfűzött diurézist alkalmazunk, amikor 2-5 ml/kg/óra vizelet elérésre törekszünk Furosemid, mannitol adásával, a vizelet NaHCO₃ vagy ammóniumkloriddal történő lúgosításával, vagy savanyításával. Ezek az eljárások a barbiturát, szalicilát mérgezésekben jól működő vese és jó kardiális állapot mellett, a

CVP, a vérnyomás, az elektrolitok és a vizelet mennyiség folyamatos ellenőrzése mellett alkalmazhatók. Azokban az esetekben, ha a decontaminatio, az antidotum kezelés, vagy az elimináció fokozása nem kielégítő terápiás eljárás, a mérgek eltávolításának legagresszívabb, legjobb eredményességű, ugyanakkor legtöbb veszélyt is magába rejtő **invazív módjait** is alkalmazzuk: peritonealis dialysis, haemodialysis, haemoperfusio, plazmaferesis, haemofiltratio, újszülöttek esetében vércsere.

Prevenció: A mérgezés lezajlásával párhuzamosan, de a legjobb esetben megelőzően, primer, szekunder és tercier prevenciót kell alkalmaznunk. Primer prevenció: tömegkommunikáció, gyermekközösségek, szülők, egészségnevelés, figyelmeztető jelölések, biztonsági jellegű zárok. Szekunder prevenció: toxikológiai útmutatók, információs szolgálatok, elsősegélynyújtás, hánytartás széles körű ismerete, egészségügyi személyzet továbbképzése. Tercier prevenció: a betegség súlyosságának tudásunk, lehetőségünk szerinti legnagyobb mérséklése.

Legnagyobb jelentőségű gyermekkori mérgezéseket okozó anyagok

- Központi idegrendszer gyógyszerei: benzodiazepinek, barbiturátok, phenothiazinok, tric. antidepr.
- Láz-, gyulladá-, fájdalomcsillapítók: paracetamol, szalicilsav.
- Élvezeti és kábítószeres: opiátok, etilalkohol, cocain.
- Növények, gombák.
- Cardiovascularis rendszer gyógyszerei: antiarrhythmias, antihypertensív gyógyszerek.
- Egyéb gyógyszerek: aminophyllin, antihistamin.
- Vegyszerek, növényvédőszeres, savak, lúgok.

Legtöbb fatális kimenetelű intoxikációt okozó mérgek

- Tricyclikus antiderpressansok.
- Paracetamol, szalicilsav és származékaik.
- Kábítószeres, stimulánsok.
- Sedato-hypnoticumok, phenothiazinok.
- Cardiovascularis rendszer gyógyszerei.
- Füstök, gázok, gőzök.
- Alkohol.
- Vegyszerek (sav, lúg, növényvédőszeres, szénhidrogének).
- Asthma gyógyszerei.

Központi idegrendszerre ható gyógyszerek mérgezésének terápiája

- Gyomormosás (még későn is), aktív szén, endoscopia, gastrostoma, hashajtás.
- Antidotumok adása.
- Nyugtató, ingerszegény környezet, melegítés.
- Folyadékkezelés, alkalizálás.
- Anticonvulsivumok, dehidráció.
- Légzéstartogatás, oxygenizáció biztosítása.
- Keringéstartogatás, antiarrhythmias szeres, vérnyomás emelés, defibrillálás, pacemaker.
- Haemodialysis, haemoperfusio, plasmapheresis.

SZTE GYKL ITO

- 2001.10.01 - 2004.03.31.** között 23 beteget kezeltünk (19 lány, 4 fiú).
- Életkor: 1 - 17 év (1-3 év: 7 beteg; 5-8 év: 2 beteg; 13-16 év: 14 beteg)
- Gyógyszermérgezés: 15 beteg, (gyakorisági sorrendben: Xanax, Dormicum, Rudotel, Efectin, Anafranil, Kefalgin, Teperin, Corinfar, Verpamil)
- Leggyakoribb tünetek: aluszékonyság, elkent beszéd, gyengeség, görcs,
- Diagnózis: anamnézis, részletes fizikális vizsgálat, laborvizsgálatok, TRIAGE teszt (12 esetben volt pozitív), véralkohol meghatározás,
- Terápia: gyomormosás (21 beteg), forszírozott diuresis (21 beteg), intubálás (2 beteg), Anexate (3 beteg), kardiális támogatás (3 beteg), anticonvulsivum (2 beteg), gépi lélegeztetés (1 beteg), peritoneális dialysis (1 beteg), plasmapheresis (1)
- Betegeink közül egy gyermek exitált, pszichiátriai kezelésre 13 gyereket adtunk át.

Triciklikus antidepresszáns mérgezéses esetünk

- Anamnézis: 2,5 éves kisdéd, aki otthonában 10 tbl Teperint szétrágott, kb 2 óra elteltével gyomormosás történt, forszírozott diurézist indítottak. Ezután tartós görcs, brady-tachyarrhythmia, hypotensio lépett fel és ezért klinikánk intenzív osztályára került.
- Terápia: görcscsillapítás, vérnyomás emelés, kardiális támogatás, gépi lélegeztetés, plazmaferezis, majd alacsony tensiók miatt peritoneális dialysissel próbálkoztunk.
- EEG, mellkas röntgen, labor vizsgálatok egyéb betegségek irányában negatívak voltak
- Kifejezetten agresszív kezeléseink ellenére a 4. napon betegünk exitált.
- Serum szintek, szövettani minták amitriptilin értéke az országos toxikológiai intézetben elvégzett vizsgálatok alapján több tízszeres-százszoros emelkedést mutattak, a plazmaferezis után csökkenést, maj rebound hatásként újabb emelkedést mutattak.